Aus dem Pharmakologischen
Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. M. Kochmann

Experimentelle Untersuchungen über die Menge des Adrenalins als Zusatz zu den Lokalanästheticis.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von
Alfred Aschoff
appr. Zahnarzt aus Essen/Ruhr.

Halle/Saale
1933.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153306_0001

Dekan: Professor Dr. Wätjen.

Referent: Professor Dr. Kochmann.

Korreferent: Professor Dr. Heinroth.

In den letzten Jahren sind häufiger Klagen über toxische Erscheinungen geäußert, die nach Anwendung des Adrenalins bzw. Suprarenins in Verbindung mit örtlichen Betäubungsmitteln aufgetreten sind. Die beobachteten Erscheinungen sind zweifellos zum größten Teil wirklich auf das Adrenalin zurückzuführen, und es muß infolgedessen die Frage aufgeworfen werden, ob sich solche unangenehmen Zwischenfälle vermeiden lassen. Die verwendeten Präparate, es handelt sich zumeist um das synthetische Suprarenin, lassen sicher an Reinheit keinen Wunsch offen, sodaß die charakteristische Wirkung des Suprarenins an den Zwischenfällen Schuld sein muß. Aber es muß die Frage erörtert werden, ob nicht eine Ueberdosierung des Suprarenins die Ursache der toxischen Erscheinungen ist. Auf dem Gebiete der Zahnheilkunde werden z. B. zu 2—4prozentigen Novocainlösungen pro 1 ccm ein Tropfen der Suprareninlösung 1 : 1000 zugesetzt, d. i. also ein Suprareninzusatz von 5,0 mg%. In der chirurgischen Praxis wird ein viel geringerer Suprareninzusatz gewählt, der einer Konzentration von 0,5—1,0 mg% entspricht. Es ist infolgedessen nötig zu prüfen, welcher Suprareninzusatz genügt, um eine maximale Wirkung des Suprarenins zu erzielen, weiter ob eine darüber hinausgehende Konzentration eine größere Wirkung entfaltet und ob gegebenenfalls diese verstärkte Wirkung nur auf Kosten der Gefahrlosigkeit herbeigeführt werden könne. Weiterhin sollte untersucht werden, ob die verschiedenen Lokalanästhetica einen verschiedenen Suprareninzusatz erfordern und schließlich, in welcher Weise die lokalanästhetische Wirkung durch den Suprareninzusatz beeinflußt würde. In dieser Hinsicht war außer der zeitlichen Verlängerung der lokalen Betäubung auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß bei Suprareninzusatz die Konzentrationen der Lokalanästhetica eine Verminderung erfahren könnten.

Diese Fragen sollen durch die folgenden zu schildernden Versuche geklärt werden, die am Kaninchenauge angestellt wurden. Es sind also zunächst die Verhältnisse bei der Oberflächenanästhesie berücksichtigt worden. Auf das Schrifttum braucht hier nicht näher eingegangen werden, da die Monographien über Lokalanästhesie, von denen uns eine ganze Reihe zur Verfügung stehen, die früheren Arbeiten enthalten, soweit sie mit den aufgeführten Fragen in Verbindung stehen.

Methodik:

Auf Vorschlag von Herrn Professor Dr. Kochmann wandte ich die Methodik an, die auch in früher erschienenen und unter

seiner Leitung entstandenen Arbeiten benutzt wurde. Ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts werden in einen Holzkasten gesetzt, aus dem nur der Kopf des Tieres heraussieht. Der Kasten kann so verkleinert werden, daß die Tiere sich nur wenig bewegen können. Dann werden die Wimpern und Fühlhaare ganz abgeschnitten und der Kornealreflex mit einem fein ausgezogenen Wattebausch geprüft, der von dem hinter dem Tier stehenden Untersucher horizontal über die Hornhaut geführt wird. Wenn der Hornhautreflex gut auslösbar ist, wird in den Augenbindehautsack bei etwas abgezogenem unteren Lid die zu prüfende Anästheticumlösung tropfenweise instilliert und durch das untere Lid über die Cornea vorsichtig verteilt. Jede Minute wird ein Tropfen mit Hilfe der Seidel'schen Pipette eingebracht und nach jedem Tropfen untersucht, ob der Hornhautreflex noch vorhanden ist. Ist er vollständig erloschen, so ist Vollanästhesie eingetreten, die der Vollanästhesie bei der Regnier'schen Reizmethode entspricht. (Vergl. Nabe.) In den Bindehautsack des einen Auges wird das in 0,9prozentiger Kochsalzlösung gelöste Anästheticum eingebracht, auf der anderen Seite die gleiche Konzentration des Lokalanästheticums unter Zusatz von verschiedenen Suprareninmengen.

Die Verdünnungen der Lokalanästheticumlösungen waren die Grenzkonzentrationen, die nach höchstens 10 Tropfen, als innerhalb von 10 Minuten Vollanästhesie erzielten. Sie sind von Kochmann und Nabe mit der gleichen Methode festgestellt worden. Bei gleicher Versuchsanordnung wurden die Grenzkonzentrationen noch einmal überprüft und dieselben Werte erzielt.

War Anästhesie eingetreten, so wurde die Dauer festgestellt, indem in Abständen von etwa 2 Minuten weiter geprüft wurde, bis wieder der Kornealreflex auszulösen war.

Zu den vorliegenden Versuchen wurden folgende Anästhetika herangezogen: Kokain, Novokain, Stovain, Alypin, Psicain, Tropakokain, Larokain, Panthesin, Psicain-Neu, Tutokain, ß-Eukain, Perkain und Pantokain. Auch Kaliumsulfat wurde mit in den Bereich der Untersuchungen einbezogen.

Durch den Vergleich des zeitlichen Eintritts und der Dauer der Anästhesie mit und ohne Suprareninzusatz konnte die Wirkung des Suprarenins erschlossen werden. Es versteht sich von selbst, daß auch die Pupillenweite und die Blutfüllung der Bindehaut berücksichtigt wurde, die auf eine Reizwirkung schließen läßt.

In weiteren Versuchen kamen nicht die Grenzkonzentrationen der Anästhetika zur Verwendung, sondern nur 80% dieser, um festzustellen, ob der Suprareninzusatz zu diesen an und für sich unterschwelligen Konzentrationen eine Vollanästhesie bedingt. Die Versuche sind aus den Tabellen zu entnehmen. (S. Tabelle I.)

Tabelle I.

Präparat	Concentr. efficax minim. in g %	Eintr. Dauer d. Anästhesie o. Adrenalin		Eintr. Dauer d. Anästhes. m. 0,5 mg % Adr.		Eintr. Dauer d. Anästhes. m. 1,0 mg %		Eintr. Dauer d. Anästhes. m. 1,5 mg % Adr	
Kokain HCl	0,5	9'	9'	9'	11' 22 %	9'	15' 67 %	9'	15' 67 %
Novokain HCl	1,0	7'	9'	7'	12' 33 %	7'	15' 67 %	7'	17' 89 %
Stovain HCl	0,5	10'	6'	9'	8' 33 %	6'	13' 117 %	6'	13' 117 %
Alypin HCl	0,5	10'	8'	9'	12' 50 %	5'	16' 100 %	4'	17' 112 %
Psikain (weins.)	0,25	10'	6'	10'	10' 67 %	8'	14' 133 %	7'	14' 133 %
Tropakokain HCl	0,25	10'	5'	10'	6' 20 %	10'	9' 80 %	10'	9' 80 %
Larokain HCl	0,125	10'	5'	10'	7' 40 %	10'	10' 100 %	10'	11' 120 %
Panthesin (org.Säure)	0,1	4'	3'	4'	5' 67 %	3'	8' 167 %	3'	8' 167 %
Psikain-Neu	0,01	7'	4'	7'	6' 50 %	7'	12' 200 %	7'	13' 225 %
Tutokain HCl	0,0625	10'	6'	8'	8' 33 %	6'	12' 100 %	6'	12' 100 %
B-Eukain (milchs.)	0,0625	10'	6'	10'	8' 33 %	10'	10' 67 %	10'	10' 67 %
Perkain HCl	0,005	7'	34'	6'	45' 32 %	5'	57' 67 %	5'	59' 73 %
Pantokain HCl	0,004	8'	8'	8'	11' 38 %	8'	17' 112 %	8'	17' 112 %

Aus den vorstehenden Zahlen ergibt sich, daß auch bei dem geringen Suprareninzusatz von 0,5 mg% schon eine deutliche Verlängerung der Anästhesie vorhanden ist. Diese Verlängerung ist zum Teil schon recht beträchtlich. Sie wird aber noch bedeutend stärker, wenn der Suprareninzusatz auf 1,0 mg% erhöht wird; denn sie wird hier bei den meisten Substanzen auf das Doppelte erhöht. Wird der Suprareninzusatz weiter auf 1,5 mg% gesteigert, so wird die Anästhesiedauer gar nicht oder nur in ganz geringem, wohl noch in die Fehlerbreiten fallendem Umfang erhöht. Der Eintritt der Anästhesie wird nur in wenigen Fällen in geringem Maße beschleunigt, immerhin ist eine Beschleunigung

bei Stovain, Alypin, Psicain, Panthesin, Tutokain und Perkain festzustellen.

Tabelle II.

Präparat	Concentr. efficax minim. in g%	Bemerkungen: ohne Adrenalin	Bemerkungen: m. 1,0 mg % Adrenalin	80% d. Conc. effic. min. in g%	Eintr. Dauer d. Anästhesie m. l. Omg % Adr.	
Kokain HCl	0,5	Conjunct. blass. Pup. schw. erw.	Conjunct. blass. Pup. weit.	0,4	—	—
Novokain HCL	1,0	—	—	0,75	—	—
Stovain HCl	0,5	keine auffllge. Veränd. d. Conj.	keine auffllge. Veränd. d. Conj.	0,4	10'	3'
Alypin HCl	0,5	„ „ „	„ „ „	0,4	10'	4'
Psikain (weins.)	0,25	Stark. Hyperäm. d. Conjunct.	„ „ „	0,2	10'	4'
Tropakokain HCl	0,25	—	—	0,2	—	—
Larokain HCl	0,125	—	—	0,1	—	—
Panthesin (org. Säure)	0,1	Stark. Hyperäm. d. Conjunctiva	keine auffllg. Veränd. d. Conj.	0,075	9'	2'
Psikain-Neu	0,01	—	—	0,0075	—	—
Tutokain HCl	0,0625	ger. Hyperämie d. Conjunctiva	keine auffllge. Veränd. d. Conj.	0,05	10'	2'
B-Eukain (milchs.)	0,0625	—	—	0,05	—	—
Perkain HCl	0,005	ger. Hyperämie d. Conjunctiva	keine auffllge. Veränd. d. Conj.	0,004	10'	7'
Pantokain HCl	0,004	—	—	0,003	—	—

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß einige der untersuchten Substanzen allein ohne Suprareninzusatz eine Hyperämie, also eine starke Reizung der Conjunctiva hervorgerufen, Psikain und Panthesin. Geringer ist die Reizung bei den Grenzkonzentrationen des Perkain und Tutokain, während Kokain, was schon längst bekannt ist, eine Anämie hervorruft. Eine Trübung der Cornea wurde bei Verwendung der Grenzkonzentrationen durch keine der untersuchten Substanzen festgestellt. Durch den Zusatz von Suprarenin

wurde immer eine Abblassung der Conjunctiva erzielt, auch wenn die Substanz schon in den Grenzkonzentrationen eine Reizung herbeiführte.

Des weiteren ergibt sich aus der vorstehenden Tabelle, daß durch 80 % der minimal wirksamen Konzentrationen manche Substanzen eine Anästhesie bedingen, wenn 1,0 mg% hinzugesetzt wurde. Es sind dies gerade diejenigen Anästhestica, die eine mehr oder minder starke Reizung der Bindehaut bedingen. Man könnte beinahe zu der Ansicht kommen, daß die Erniedrigung der Grenzkonzentrationen durch Suprareninzusatz für eine Reizwirkung der Substanz spricht. Die Ausnahme, die das Stovain und Alypin machen, die bei Verwendung der minimal anästhesierenden Konzentration keine augenfällige Reizung der Bindehaut herbeiführen, ist auch wohl nur eine scheinbare, da in etwas über den Grenzkonzentrationen liegenden Verdünnungen Reizungen beobachtet werden.

Die Versuche mit Kaliumsulfat ergaben, daß es nicht — wie auch Nabe gefunden hat — gelingt, eine Vollanästhesie herbeizuführen, daß aber auch der Zusatz von Suprarenin nicht imstande ist, die Kornea anästhetisch zu machen, selbst wenn 0,5 bis 2,5 mg% zur Verwendung kommen.

Wenn wir die Versuche in ihrer Gesamtheit überblicken, so glauben wir, daß sie eines gewissen Interesses nicht entbehren. Einmal zeigt sich, daß, wenn einmal die optimale Konzentration des Adrenalins erreicht ist, eine weitere Steigerung der Wirkung vom Standpunkt der Anästhesie durch Erhöhung der Konzentration nicht mehr erreicht werden kann. Werden demnach größere Konzentrationen als die gerade optimalen verwendet, so wird für die Lokalanästhesie nichts gewonnen, aber für die Gefahrlosigkeit der Anästhesie viel verloren. Es muß infolgedessen die eigentlich selbstverständliche Forderung erhoben werden, mit den geringsten, aber optimal wirksamen Suprareninzusätzen auszukommen. Nur dadurch können toxische Erscheinungen vermieden werden. Besonders in der Zahnheilkunde sollte man von den überaus großen Adrenalinkonzentrationen abgehen. Ein Tropfen der Suprareninlösung 1 : 1000 pro 2—3 ccm Novocainlösung dürften vollständig genügen.

Die Tatsache, daß bei Reizwirkung bedingenden Substanzen die minimal anästhesierenden Konzentrationen durch Suprareninzusatz erniedrigt werden können, kann umgekehrt nach der Richtung ausgewertet werden, daß diejenigen Anästhetica, bei denen diese Erniedrigung der Grenzkonzentrationen eintritt, eine gewisse Reizwirkung besitzen. Die Beobachtungen lassen sich ungezwungen durch die Verhinderung der Hyperämie durch das Suprarenin er-

klären, die zu einer schnelleren Resorption des Lokalanästheticums und zu einer Verdünnung der Konzentration führt.

Zusammenfassung:

1. Durch Suprarenin wird bei allen untersuchten Anästhetika die Hornhautanästhesie deutlich verlängert.
2. Das Optimum der Wirkung liegt bei 1,0 mg%; 0,5 mg% hat zum Teil eine wesentlich geringere Wirkung; 1,5 mg% ist kaum wirksamer als 1,0 mg%.
3. Bei den reizenden Substanzen kann die Grenzkonzentration erniedrigt werden, sodaß aus der Erniedrigung geradezu auf eine Reizwirkung geschlossen werden kann.
4. Für die praktische Anwendung des Suprarenins als Zusatz ergibt sich die Forderung, mit den geringsten, aber gerade optimal wirkenden Konzentrationen des Suprarenins auszukommen und unnötige Steigerungen zu unterlassen, da dadurch toxische Erscheinungen bei den Patienten ausgelöst werden.
5. Für das Gebiet der Zahnheilkunde werden pro 2 ccm Anästheticumlösung ein Zusatz von höchstens einem Tropfen empfohlen.

Zum Schluß erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Kochmann, für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit und ihre stete Förderung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Kochmann, M. und Nabe, I.: Zeitschrift für Augenheilkunde, Heft 5/6 1933.
2. Kochmann, M.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 151, S. 100, 1930.
3. Wagner, W.: Ebenda, Bd. 109, S. 64, 1925.
4. Laubender: Dtsch. Med. Wochenschr., S. 1658, 1930.
5. Ballowitz, K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 163, S. 687, 1931.
6. Meyer-Gottlieb: Experim. Pharmakologie, 8. Auflage, S. 158, 161, 418.
7. Régnier, I.: Comp. rend. Acad. d. Sci., Bd. 177, S. 558, 1923.
8. Tobeck, A.: Klin. Wochenschr., S. 21, 1931.
9. Fromherz, K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 158, S. 368, 1931.
10. Hirsch: Dtsch. Med. Wochenschr., S. 15, 1931.

Lebenslauf.

Ich, Alfred Aschoff, Sohn des Polizei-Meisters Otto Aschoff und seiner Ehefrau Emma, geb. Westkamp, bin am 17. August 1910 in Essen geboren. Bis zum 10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule in Essen. Von Ostern 1920 bis 1926 war ich Schüler der Realschule in Essen-Borbeck. Ich verließ die Anstalt mit der Obersekundareife und besuchte von Ostern 1926 ab die Oberrealschule in Mülheim-Ruhr, die ich Ostern 1929 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde in Halle. Daselbst bestand ich im August 1931 die zahnärztliche Vorprüfung, am 20. Mai 1933 das Staatsexamen und am 13. Dezember 1933 die Doktorprüfung.